

## Mesa Redonda: Actualización en Urgencias de Pediatría

### Actuación ante un niño con una convulsión aguda

J.L. HERRANZ, A. ARGUMOSA\*

Neuropediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. \*Pediatra de Atención Primaria. Cantabria

#### IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS CONVULSIONES

Las crisis convulsivas son las urgencias neurológicas más frecuentes en Pediatría y, con toda seguridad, los trastornos paroxísticos que más ansiedad condicionan en las personas que los presencian, incluido el personal sanitario. Aunque la mayor parte de las veces el niño llega al centro de salud o al servicio de urgencias del hospital en la fase postcrítica, en ocasiones puede tratarse de una urgencia vital, especialmente en niños con crisis convulsivas prolongadas, que conducen al estado epiléptico.

De hecho, la **mortalidad** por estados convulsivos se produce en 2,3<sup>(1)</sup> a 3,6%<sup>(2)</sup> de niños, aunque casi exclusivamente en niños con *status* secundarios a procesos cerebrales agudos o a encefalopatías progresivas, subrayando la relación evidente de la mortalidad con la etiología del *status*. En efecto, en estudios posteriores no se objetivó ningún fallecimiento entre 44 niños<sup>(3)</sup> y 180 niños<sup>(4)</sup> que habían padecido *status* convulsivos febriles.

El problema grave, realmente, se produce en los niños con *status* convulsivos refractarios a las medidas terapéuticas aplicadas. De los 22 niños de 4,5 meses a 18 años de edad con *status* refractarios<sup>(5)</sup>, 7 (32%) fallecieron a consecuencia de los mismos, apreciándose también una estrecha relación con la etiología –ningún fallecimiento en niños con *status* por sintomatología remota–, con la edad –fallecieron 3 de los 4 niños menores de 3 años, frente a 4 de los 18 niños mayores de 3 años– y con el trazado EEG inicial –fallecieron 3 de los 12 niños (25%) con alteraciones EEG focales frente a 4 de los 10 niños (40%) con alteraciones EEG multifocales o generalizadas.

Las **secuelas neurológicas** a largo plazo también se relacionan estrechamente con la etiología, aunque pueden influir otros factores. De los 193 niños con *status* controlados por Maytal y cols.<sup>(2)</sup> el 9,1% tuvo secuelas permanentes, concretamente 7 con secuelas motoras, 7 con secuelas motoras e intelectuales y 3 con secuelas intelectuales. En esos niños los *status* convulsivos habían sido condicionados habitualmente por problemas cerebrales agudos o por encefalopatías progresivas. La edad es otro factor condicionante en ese estudio, detectando secuelas en el 29% de los niños con *status* acaecidos durante el primer año de edad (12 de 41), frente al 11% en los niños de 1 a 3 años (6 de 54) y al 6% en los mayores de 3 años (6 de 98). En el 3% de los casos se pudo constatar epilepsia secundaria a los *status* convulsivos.

#### CARACTERÍSTICAS DEL FÁRMACO ANTICONVULSIVANTE IDEAL

Si la convulsión es indudable y el niño la está padeciendo todavía, es incuestionable que el objetivo inicial del tratamiento debe ser la interrupción inmediata de la crisis convulsiva, para evitar las secuelas o el fallecimiento del niño, tanto más porque cuanto más se prolonga una crisis más difícil será su reversibilidad y peor su pronóstico. El éxito del tratamiento va a depender de que se administre el fármaco adecuado con dosis adecuadas, es decir, de que el pediatra conozca realmente las características del fármaco que va a utilizar y que esté familiarizado con un plan sistemático de actuación ante la convulsión aguda de un niño. Evidentemente, el primer fármaco a utilizar debe tener las

características más próximas a las del fármaco anticonvulsivante ideal, que son las siguientes<sup>(6-8)</sup>:

1. Eficaz en convulsiones agudas de cualquier etiología.
2. Potencia, que permita la utilización de volúmenes pequeños, que se administren en un breve período de tiempo.
3. Rapidez de penetración en el SNC, para que el efecto sea inmediato.
4. Permanencia en el SNC, para que el efecto se mantenga y no se produzcan recidivas.
5. Tolerabilidad, es decir, ausencia de efectos adversos locales y sistémicos.

#### CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

Actualmente disponemos de cinco fármacos anticonvulsivantes por vía parenteral intravenosa –fenobarbital, fenitoína, diazepam, clonazepam, valproato– y de dos fármacos ajenos a esta vía de administración, concretamente el diazepam rectal y el midazolam nasal o sublingual. De todos estos fármacos se refieren a continuación las principales características, ventajas e inconvenientes, que permitan la selección de uno u otro, atendiendo a las circunstancias clínicas del paciente.

##### **Fenobarbital**<sup>(7-9)</sup>

En una ampolla de fenobarbital (Luminal®) con 1 ml de líquido, hay 200 mg de fenobarbital. Curiosamente, sólo está aprobada en España su aplicación intramuscular, vía de administración excepcional por la lentitud e irregularidad de absorción, por lo que viene empleándose por vía intravenosa. Como es muy poco soluble en lípidos, tras la inyección intravenosa el fenobarbital se distribuye en órganos muy vascularizados, como el hígado, el corazón y el riñón; después pasa al cerebro, músculo e intestino y, finalmente, a órganos muy ricos en lípidos. De modo que su entrada en el SNC se podría demorar hasta 15 minutos en circunstancias basales. Sin embargo, el hipermetabolismo cerebral que se produce durante la crisis convulsiva acelera de tal modo el metabolismo del fenobarbital que, a los 2 ó 3 minutos de la inyección intravenosa, su concentración en SNC es suficiente para yugular la crisis convulsiva.

Con una dosis de choque de 18 a 20 mg/kg peso, el fenobarbital es un fármaco eficaz, potente, rápido y persistente, pudiendo prolongarse su eficacia con dosis de mantenimiento de 3 a 5 mg/kg/día intravenoso u oral, teniendo como objetivo el alcanzar un nivel plasmático entre 20 y 30 mg/L. Sin embargo, el fenobarbital produce una sedación prolongada que dificulta la adecuada valoración del paciente y, con dosis elevadas, puede ocasionar hipotensión arterial. Excepcionalmente, puede producir una parada respiratoria que, aunque breve, puede ser mortal, especialmente cuando se ha administrado previamente una benzodiazepina, circunstancia que hace desaconsejable la asociación de ambos fármacos.

##### **Fenitoína**<sup>(7-9)</sup>

Es un fármaco muy liposoluble, por lo que las concentraciones alcanzadas en el cerebro pueden ser 3 a 5 veces superiores a las plasmáticas, lo que explica la relativa rapidez con la que se produce la respuesta terapéutica tras su administración intravenosa. Dichas concentraciones se mantienen durante varias horas en SNC, lo que motiva que su efecto anticonvulsivante se prolongue durante mucho tiempo. Pero eso exige también el control del nivel plasmático durante los primeros días del tratamiento. Debido a la cinética dosis-dependiente creciente de la fenitoína, incrementos sutiles de la dosis pueden condicionar unos niveles plasmáticos tóxicos, superiores a 20 mg/L, con los que pueden inducirse crisis convulsivas, de modo que se puede provocar el efecto contrario al que se busca con el tratamiento. Si esto se desconoce, puede pensarse que la persistencia de crisis se debe a la aplicación de una dosis insuficiente, se aumentará dicha dosis y con ello se empeorará todavía más la situación clínica.

Una ventaja de la fenitoína es que, con dosis adecuadas, no produce sedación ni depresión respiratoria, de modo que permite la adecuada valoración clínica del paciente y de su estado de conciencia. Sin embargo, para que sea soluble en medios salinos, la fenitoína (Fenitoína®) se comercializa liofilizada en polvo con 250 mg para diluir en un vial de 5 ml con etanol y propilenglicol. Este disolvente es el responsable de casi todos los efectos secundarios que se producen tras la inyección intravenosa del fármaco, a nivel local quemazón y dolor en la vena utilizada, a nivel sistémico hipotensión y arritmia cardíaca. Por eso, la dosis inicial intravenosa de choque, de 18 a 20 mg/kg de peso de fenitoína,

**TABLA I.** NORMAS BÁSICAS PARA LA UTILIZACIÓN DE FENITOÍNA POR VÍA INTRAVENOSA

**Preparación y conservación de la solución inyectable**

1. Inyectar el contenido de la ampolla de disolvente en el vial con fenitoína y agitar. La disolución es muy lenta, puede tardar 10 minutos en disolverse totalmente. Ese tiempo puede acortarse calentando el vial con la mano o con agua tibia. En total habrá 250 mg de fenitoína en 5 ml, es decir, 50 mg/ml.
2. Evitar la exposición al aire, que induce la precipitación, a modo de una película blanca en la superficie del líquido.
3. El vial ya disuelto debe ser utilizado lo antes posible. Cuando sea necesario, puede conservarse durante 2 horas en condiciones de asepsia y a temperatura de 15-30 grados. Comprobar siempre, antes de su utilización, que no se observan precipitados ni turbideces en la solución.
4. La dosis inicial es de 18-20 mg/kg de fenitoína.
5. Diluir la solución en suero fisiológico (cloruro sódico al 0,9%) para utilizar una bomba de perfusión. No debe utilizarse suero glucosado ni glucosalino, porque favorecen la precipitación en menos de 30 minutos.

**Administración intravenosa de la fenitoína**

1. Lavar la vena con suero fisiológico antes de inyectar la fenitoína y no administrar nunca otros fármacos simultáneamente (ni en el mismo gotero ni por la misma vía).
2. La velocidad de inyección debe ser muy lenta, a menos de 50 mg/minuto (1 a 3 mg/kg/minuto en un recién nacido). Esa velocidad se reduce aún más con venas de estrecho calibre.
3. Utilizar bomba de perfusión con filtro para evitar la entrada de precipitados en el caso de que se formen.
4. Finalizada la administración de fenitoína, lavar la vena de nuevo con suero fisiológico.

**Mantenimiento del tratamiento con fenitoína y monitorización de los niveles plasmáticos**

1. La dosis de mantenimiento es de 8-10 mg/kg/día por vía intravenosa en 1-2 dosis al día, comenzando 12 horas después de la dosis inicial si se va a dar en 2 dosis, o 24 horas después si se va a dar en 1 sola dosis. En cuanto se pueda se pasa a vía oral a la misma dosis, nunca por vía intramuscular. La dosis de mantenimiento en recién nacidos es de 3-4 mg/kg/día y sólo puede utilizarse la vía intravenosa.
2. Si la dosis inicial no es eficaz, puede determinarse el nivel de fenitoína a las 3 horas de la dosis inicial de choque, para valorar la administración de una dosis de choque suplementaria.
3. Si la dosis inicial ha sido eficaz, determinar el nivel plasmático de fenitoína antes de administrar la primera dosis de mantenimiento.

*Extractado de Arteaga R, Herranz JL, Armijo JA. Neurología 1993; 8: 184-187.*

se debe administrar después de lavar la vena con suero fisiológico, diluyendo la cantidad calculada de fármaco en suero fisiológico, y administrándola en goteo muy lento, con bomba de infusión, en el transcurso de 20 ó 30 minutos, no siendo compatibles otras soluciones, como suero glucosado, porque precipita. Durante esos 20 ó 30 minutos debe controlarse la tensión arterial y el ritmo cardiaco, lavando la vena de nuevo con suero fisiológico al concluir la administración de fenitoína (Tabla I).

Para evitar recidivas se suele iniciar la primera dosis de mantenimiento 12 horas después, por vía intravenosa o por vía oral, con una dosis de 8-10 mg/kg/día, repartida en 1 ó 2 tomas, con la intención de que se alcance un nivel plas-

mático de 10 a 20 mg/L de fenitoína. En menores de 3 meses de edad la absorción oral es lenta e incompleta, de modo que la vía intravenosa es la única adecuada, lo que limita mucho su utilización en estas edades. En todos los casos, cuando se continúa administrando fenitoína a modo de terapia de mantenimiento, es conveniente determinar el nivel plasmático de fenitoína inmediatamente antes de administrar la primera dosis de mantenimiento, a las 12 horas si se van a dar dos dosis diarias, a las 24 horas si se va a administrar una sola dosis al día. Y también es conveniente una segunda determinación del nivel plasmático a las 48 horas de la primera, para objetivar cuanto antes dosis insuficientes o dosis excesivas (Tabla I).

**Diazepam, clonazepam<sup>(7,8)</sup>**

El **diazepam** penetra rápidamente en SNC, alcanzando concentraciones altas en el cerebro en menos de 1 minuto, de modo que su efecto es inmediato. Pero el fármaco pasa muy pronto a los compartimentos grasos periféricos, por lo que su acción no se prolonga más de 20-30 minutos, con el riesgo consiguiente de recidivas, que se han apreciado hasta en el 40% de casos. La dosis de diazepam intravenoso es de 5 a 10 mg, administrada directamente en vena en el transcurso de 2 ó 3 minutos. Los 10 mg de diazepam de la ampolla (Valium®) están diluidos en propilenglicol, como la fenitoína, pero solamente en 2 ml, pequeña cantidad que permite la inyección directa en la vena, produciéndose excepcionalmente flebitis o hipotensión arterial, de modo que no requiere para su administración de los cuidados referidos con la fenitoína. La sedación producida por la inyección intravenosa de diazepam es breve y transitoria, al igual que la depresión respiratoria, pero ésta puede ser muy intensa, incluso mortal, cuando se ha administrado previamente fenobarbital.

La absorción del **diazepam por vía rectal** es tan rápida que se alcanzan concentraciones terapéuticas casi con la misma rapidez que con la aplicación intravenosa, de modo que se puede yugular la crisis convulsiva inmediatamente mediante la administración rectal de 1 cánula de 5 mg en menores de 2 años o de 10 mg en mayores de 10 años de edad. La disponibilidad de un preparado comercial de diazepam rectal (Stesolid®) ha modificado sensiblemente la pauta terapéutica de las convulsiones agudas en los niños. De hecho, el diazepam rectal suele ser la primera alternativa para el tratamiento de niños con convulsiones agudas de cualquier etiología en el centro de salud o en las unidades de urgencias. La eficacia se asocia con una excelente tolerabilidad, con menos sedación que por vía intravenosa, incluso sin sedación en algunos casos, y con menos riesgo de depresión respiratoria. Por todos estos motivos se ha divulgado su empleo a los familiares de niños con riesgo de convulsiones febriles o de crisis epilépticas y a los educadores en colegios en los que hay niños con esa problemática. De hecho, gracias a su utilización, se ha reduciendo sensiblemente la frecuencia de convulsiones prolongadas, de estados convulsivos y de secuelas de dichas convulsiones.

Sin embargo, la administración rectal puede tener unas connotaciones personales y sociales como para que esta vía

de administración sea rechazada por el propio paciente, cuando es un niño mayorcito o un adolescente, y por el personal no sanitario. Los maestros, cuidadores, personal de guarderías y monitores de campamentos pueden rehusar esta vía de administración sin supervisión sanitaria. En otros casos, se ha llegado a temer que pueda dar lugar a una acusación de abusos deshonestos y se ha considerado inaceptable para utilizarse en un lugar público como escuelas, campamentos o en la calle.

El **clonazepam** tiene propiedades similares al diazepam, aunque con la ventaja de disponer de una vida media más larga y, consecuentemente, de un efecto más prolongado y con menos riesgo de recidivas. Lógicamente, el clonazepam debería haber sustituido al diazepam en el tratamiento intravenoso de las crisis convulsivas agudas, pero eso nunca ha sucedido, seguramente por la amplia difusión del diazepam y, sobre todo, porque los pediatras están mucho más familiarizados con dicho fármaco. El clonazepam está comercializado en ampollas de 1 ml, con 1 mg de producto (Rivotril®). La dosis para yugular una convulsión aguda es de 0,5 a 1 mg, es decir, de media a una ampolla. Los efectos adversos potenciales son los mismos que los del diazepam.

**Valproato<sup>(7,10)</sup>**

Comercializado en viales (Depakine inyectable®), para diluir 400 mg de valproato en 1 vial con 4 ml de suero fisiológico, de modo que 1 ml contiene 100 mg de fármaco. La solución no precipita, como la de fenitoína, y permanece estable durante 24 horas, pudiendo inyectarse directamente en vena 3-5 minutos después de su preparación. También puede diluirse en suero glucosado o glucosalino para facilitar las dosis de mantenimiento en infusión o en bolos. La dosis de choque inicial de valproato es de 15 a 20 mg/kg de peso y, 30 minutos después, se instaura la pauta de mantenimiento, entre 30 y 40 mg/kg/día, con la intención de mantener unas concentraciones plasmáticas en torno a 75 mg/L (Tabla II).

Tras su inyección intravenosa, el valproato pasa al cerebro con una rapidez similar a la del diazepam y superior a la de la fenitoína, por lo que su efecto se logra casi inmediatamente, sin inducir sedación alguna en el paciente, lo que facilita la valoración clínica adecuada del mismo. La incidencia de efectos adversos es muy baja, siendo nulos los efectos locales, en la vena, de inyección y excepcionales los efectos

**TABLA II.** NORMAS BÁSICAS PARA LA UTILIZACIÓN DE VALPROATO POR VÍA INTRAVENOSA

---

**Preparación y conservación de la solución inyectable**

---

1. Inyectar los 4 ml de suero fisiológico de la ampolla de disolvente en el vial con 400 mg de valproato y agitar. La disolución es muy rápida y no tiende a precipitar. En total habrá 100 mg/ml.
2. La solución es estable, pero es conveniente desecharla si transcurren más de 24 horas desde su preparación.
3. Cuando el volumen a administrar es pequeño, puede facilitarse la administración diluyéndolo con el mismo volumen de suero fisiológico, glucosado o glucosalino.
4. La dosis inicial es de 15-20 mg/kg de valproato.

---

**Administración intravenosa del valproato**

---

La dosis calculada de valproato se inyecta intravenosamente durante 3 a 5 minutos.

---

**Mantenimiento del tratamiento con valproato y monitorización de los niveles plasmáticos**

---

1. La dosis de mantenimiento se comienza a los 30 minutos de la dosis inicial, con:  
0,5-1 mg/kg/hora si se administra en infusión continua  
3 a 6 mg/kg cada 6 horas si se administra en bolos intravenosos (4 bolos diariamente)  
30 a 40 mg/kg/día si se administra por vía oral, en 2 dosis diarias.
2. Puede determinarse el nivel plasmático de valproato a los 30 minutos de la dosis inicial de choque, para estimar las dosis suplementarias.
3. Si la dosis inicial ha sido eficaz, determinar el nivel plasmático de valproato inmediatamente antes de administrar la primera dosis de mantenimiento, sea cual sea la pauta seleccionada.

---

*Extractado de Adín J, Arteaga R, Herranz JL, Armijo JA. Rev Neurol 1999; 29: 744-753.*

---

cardiovasculares. El valproato no debe utilizarse en niños con alteraciones hepáticas agudas, con alteraciones pancreáticas, con coagulopatías ni con errores congénitos del metabolismo.

**Midazolam intranasal o bucal<sup>(11)</sup>**

Dado que esta alternativa terapéutica, hasta ahora desconocida en nuestro medio, se propone como una primicia con destacada utilidad práctica, se realiza una amplia revisión bibliográfica de la misma, extractada del trabajo recientemente publicado<sup>(11)</sup>.

El midazolam es una imidazobenzodiazepina poco soluble en agua pero, en el medio ácido de la ampolla (que contiene cloruro sódico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico y agua, a un pH de 3,3), su anillo benzepina se abre y permite que el midazolam sea soluble en agua de forma estable. Una vez administrado, el anillo benzepina se cierra con el pH fisiológico, haciendo que el midazolam se vuelva liposoluble y acceda al cerebro con rapidez<sup>(12,13)</sup>.

Los efectos farmacológicos del midazolam se deben a que facilita el efecto del GABA sobre el receptor GABA<sub>A</sub> y

son similares a los de otras benzodiazepinas. Produce un efecto sedante e hipnótico de breve duración, tiene efecto ansiolítico, anticonvulsivo y miorelajante, y puede producir amnesia anterógrada. Se caracteriza porque su acción es más rápida y corta que la de otras benzodiazepinas debido a su pequeño volumen de distribución (0,7-1,2 l/kg) y a su corta semivida de eliminación (2,3 horas, rango 1,5-3,5 horas). Tiene un primer paso hepático importante, por lo que su biodisponibilidad es del 90% por vía intramuscular y sólo del 50% por vía oral. La biodisponibilidad por vía rectal es del 50% en adultos y del 5-18% en niños. Se hidroxila mediante el CYP 3A4 a  $\alpha$ -hidroximidazolam que, a su vez, se conjuga con glucurónido. Las concentraciones de este metabolito activo son el 12% de las de midazolam y contribuyen a un 10% de su efecto por vía intravenosa<sup>(12,14)</sup>. La semivida se prolonga de 2-3 a 6-12 horas en el recién nacido y se acorta a 1-1,5 horas en el niño de 3 a 10 años<sup>(12,14)</sup>.

El midazolam se emplea para aliviar la ansiedad y conseguir analgesia y amnesia cuando se realizan procedimientos quirúrgicos y ortopédicos en pacientes conscientes.

También se emplea en endoscopia, en odontología y para el tratamiento de pacientes agitados. La sedación se consigue con concentraciones de 30 a 100 ng/ml<sup>(15,16)</sup>. Como sedante, se ha utilizado por vía intravenosa e intramuscular. En estudios comparativos, el efecto sedante del midazolam intravenoso para cirugía maxilofacial fue similar al del diazepam intravenoso, con menos dolor en el lugar de la inyección y con más amnesia<sup>(17)</sup>. Por vía intramuscular, el midazolam fue más eficaz que el haloperidol para tratar la agitación motora en pacientes con agitación aguda<sup>(18)</sup>.

El midazolam se utiliza como sedante también por otras vías, como la vía rectal y oral, para evitar la ansiedad que generan las vías parenterales, especialmente en niños. Estudios comparativos indican que el midazolam rectal, en pacientes a los que se iba a hacer endoscopias, tuvo un efecto más rápido y produjo más amnesia y menos depresión respiratoria que el diazepam rectal<sup>(19)</sup>.

#### *Eficacia del midazolam intranasal y bucal*

Las vías intranasal y sublingual son vías de fácil acceso que pueden utilizarse en situaciones agudas<sup>(20,21)</sup>. Tras la administración de 0,1 y 0,2 mg/kg de midazolam intranasal se alcanzaron concentraciones de 40 y 70 ng/ml a los 1-3 min de la administración<sup>(22,23)</sup>, que son suficientes para inducir sedación en adultos. El pico, de 104 ng/ml, se alcanzó a los 12 min de la administración de 0,2 mg/kg, con una biodisponibilidad del 55%<sup>(22)</sup>.

La administración intranasal tiene la ventaja de una absorción rápida desde un área muy vascularizada y sin primer paso hepático, lo que puede aumentar su biodisponibilidad<sup>(24,25)</sup>. De hecho, la biodisponibilidad por vía intranasal en condiciones óptimas puede ser de un 83%<sup>(26)</sup>, muy superior al 44-66% que se observa por vía oral<sup>(27,28)</sup>. Sin embargo, en la práctica suele observarse una biodisponibilidad por vía intranasal de sólo un 50-57%<sup>(22,29)</sup> debido a que gran parte del líquido administrado por esta vía es deglutido antes de absorberse.

Por otra parte, se ha sugerido que el efecto del midazolam por vía intranasal podría ser más rápido de lo esperado de sus niveles plasmáticos, debido a un acceso directo del midazolam al SNC a través de la mucosa olfatoria<sup>(23)</sup>. De hecho, un estudio en perros demostró concentraciones de midazolam en LCR proporcionalmente mayores de lo esperado de sus concentraciones plasmáticas cuando se

administró por vía intranasal que cuando se administró por vía intravenosa<sup>(30)</sup>.

El midazolam intranasal empezó a utilizarse en niños como sedante preanestésico<sup>(31)</sup> y antes de ecocardiografía<sup>(32)</sup>, odontología<sup>(33)</sup>, estudios de radiodiagnóstico<sup>(34)</sup> y biopsia intestinal<sup>(35)</sup>, así como en premedicación<sup>(36-38)</sup>, con una buena acción sedante y escasos efectos secundarios. También se ha utilizado en adultos con discapacidad intelectual a los que se iba a realizar exploraciones<sup>(39,40)</sup> y, asociado a sufentanilo, como premedicación para reducir fracturas pequeñas con la misma eficacia y mayor rapidez de acción que una asociación de petidina, prometazina y clorpromazina por vía intramuscular<sup>(41)</sup>.

Para la administración intranasal se utiliza habitualmente la solución parenteral de 5 mg/ml. En España hay 5 medicamentos con esta solución de 5 mg/ml (Dormicum®, Midazolam Combino Pharm EFG®, Midazolam Inibsa EFG®, Midazolam Normon EFG® y Midazolam Rovi EFG®). El procedimiento más habitual es calcular el volumen a administrar en función del peso, cargarlo con una jeringuilla con aguja y administrarlo gota a gota con la jeringuilla sin la aguja, instilando la mitad de la dosis en cada orificio nasal. Para facilitar la administración se puede acoplar a la jeringuilla un catéter de plástico (sonda nasogástrica de neonatos o palomilla sin la aguja).

El midazolam se ha utilizado también como sedante por vías sublingual y bucal (p. ej., entre los dientes y la mejilla). Esta forma de administración tiene las mismas ventajas que la vía intranasal en cuanto a absorción desde un área ricamente irrigada y que no sufre primer paso hepático. De hecho, se ha descrito una biodisponibilidad del midazolam por vía bucal del 75%<sup>(42)</sup>. Sin embargo, igual que por vía intranasal, es posible que parte del volumen administrado se degluta antes de absorberse. Se ha sugerido que el acceso al cerebro a través de la mucosa olfatoria podría ser más rápido y directo cuando se administra el midazolam por vía intranasal que cuando se administra por vía bucal, pero no se han encontrado diferencias importantes en la rapidez con la que se produce el efecto sedante por ambas vías<sup>(43)</sup>.

#### *Toxicidad del midazolam intranasal*

En cuanto al midazolam, cuando se administra como sedante, no se han descrito efectos cardiorrespiratorios graves cuando se utiliza a una dosis de 0,2 mg/kg sin asociar

a opioides ni otros depresores del SNC. No obstante, se ha descrito en niños conscientes una sensación de molestia (como una quemadura), dolor, irritación, estornudos, tos<sup>(43-45)</sup>, irritación nasal<sup>(44)</sup>, molestia en la nasofaringe y sabor amargo. De hecho, en un estudio en 93 niños menores de 10 años, en el que se comparó la administración de midazolam por vías intranasal y sublingual, se concluyó que la vía sublingual era mejor tolerada que la vía intranasal como premedicación en niños conscientes<sup>(43)</sup>.

Estos efectos irritantes del midazolam intranasal se atribuyen en gran parte al pH ácido de la solución parenteral que se utiliza para la administración intranasal y se han intentado reducir solubilizándolo con ciclodextrina, que permite elevar el pH de 3,3 a 4,3. De hecho, el midazolam en ciclodextrina a dosis de 0,06 mg/kg produjo en voluntarios sanos molestias leves o moderadas en la nariz sin estornudos ni tos, lo que supone una tolerabilidad mejor de la descrita cuando se administra la solución parenteral por vía intranasal<sup>(43-45)</sup>.

#### *Eficacia del midazolam intranasal en las convulsiones agudas*

O'Regan y cols.<sup>(46)</sup>, en un estudio abierto, administraron 0,2 mg/kg de la solución intravenosa de 5 mg/ml de midazolam por vía intranasal gota a gota en 19 niños de 7 meses a 14 años con epilepsia y crisis de difícil control, que presentaban alteraciones EEG inequívocas de epilepsia que persistían durante un registro de 20 min. En los pacientes sin respuesta se administró una segunda dosis a los 10 min. La administración se hizo en medio hospitalario bajo control médico, con control ECG y de la saturación de oxígeno y con disponibilidad de un equipo de resucitación. En 15 de los 19 niños (79%) se observó una respuesta positiva, con mejoría del EEG y supresión de las crisis en los tres pacientes que las tenían. La actividad  $\beta$  apareció en 14 pacientes en un tiempo medio de 2 min (máximo 8 min). No se observaron apnea ni bradicardia, pero en un paciente disminuyó la saturación de oxígeno al 87% de lo normal con recuperación espontánea y en otro se produjo excitación paradójica. La administración intranasal no fue dolorosa, pero a ninguno de los niños le agradó y los niños mayores indicaron que habían tenido una sensación extraña en la parte posterior de la nariz y de la faringe, aunque lo prefirieron a la administración intravenosa y, especialmente, a la administración rectal.

Kendall y cols.<sup>(47)</sup> describieron la eficacia del midazolam intranasal en dos pacientes con estado epiléptico. El primero, un niño de 2 años que llevaba siete días tratado con fenobarbital (nivel al ingreso de 24 mg/L), llegó a Urgencias con una convulsión tónico-clónica generalizada de más de 30 min de duración y fue tratado con 1,6 mg de midazolam intranasal mientras se le cogía una vía; las convulsiones cesaron en 30 seg. Cinco minutos más tarde reaparecieron movimientos clónicos en el brazo derecho, por lo que se administraron 1,6 mg más de midazolam intranasal, desapareciendo las crisis a los 2 min. Seis meses más tarde volvió a urgencias con una convulsión de 15 min de duración coincidiendo con infección respiratoria y copiosas secreciones nasales. Tras aspirarlas, se administraron 4 mg de midazolam intranasal mientras se le cogía una vía, cesando la convulsión en 5 min. El nivel sérico de fenobarbital era de 49 mg/L. El segundo caso era una mujer de 53 años que ingresó por somnolencia y debilidad. Tenía antecedentes de insuficiencia renal crónica, diabetes, ACVA y convulsiones tratadas crónicamente con carbamazepina. A los 6 días de ingreso presentó crisis parciales continuas en el brazo y la pierna izquierda. Se le administraron 10 mg de midazolam intranasal mientras se cogía una vía y las crisis cedieron en 60 seg. La paciente estaba comatosa y la tomografía computarizada indicó infartos hemorrágicos corticales bilaterales sugestivos de un embolismo múltiple.

Scheepers y cols.<sup>(48)</sup> describieron dos casos de adultos con discapacidad intelectual en los que utilizaron el midazolam intranasal. El primer caso fue una paciente de 25 años con epilepsia generalizada idiopática, institucionalizada en un centro de epilepsia con intensa somnolencia y en silla de ruedas, que presentaba ausencias y 2-6 convulsiones tónico-clónicas generalizadas al día que duraban más de una hora si no se yugulaban, con cianosis y necesidad de oxígeno, y sueño poscrítico de hasta 5 horas. Las convulsiones se trataban con diazepam rectal, pero una norma local prohibió que los cuidadores administraran diazepam rectal, lo que obligó a llamar cada vez a su padre para que se lo administrara. Sin modificar su tratamiento de base con lamotrigina y valproato, se sustituyó el diazepam rectal por midazolam intranasal, que yuguló las crisis en 2-5 min con recuperación postcrítica en 10-20 min. A las dos semanas había disminuido considerablemente la somnolencia, pudo dejar la silla de ruedas e incluso jugar al fútbol, pasando a ser

atendida en un centro de día, cuyo personal continuó administrando el midazolam intranasal. El segundo caso fue un estudiante de 20 años que iba a un colegio. Tenía crisis parciales complejas y convulsiones clónico-tónicas generalizadas prolongadas con cianosis que requería oxígeno. Como las crisis eran desencadenadas por el nerviosismo, no podía realizar una vida normal. A pesar del tratamiento con lamotrigina y valproato persistía una convulsión generalizada por semana, que se trataba con 30 mg de diazepam y, ocasionalmente, con paraldehido rectal, con 4 horas de sueño poscrítico. El midazolam intranasal suprimió las convulsiones en 3-4 min, con recuperación poscrítica en 10-15 min. El midazolam intranasal se administró con una jeringuilla de 2,5 ml y un catéter nasogástrico neonatal. Estos autores comentan que en su experiencia con otros pacientes no se necesita calcular la dosis de midazolam en adultos en función del peso, pudiendo utilizarse una dosis de 5 mg en pacientes con menos de 50 kg y de 10 mg en pacientes con más de 50 kg, y que los padres y otros cuidadores no sanitarios utilizaron el midazolam intranasal sin problemas.

Lahat y cols.<sup>(49)</sup>, en una carta al editor, describe un estudio abierto en el que administró midazolam intranasal, inyectado gota a gota en ambos orificios nasales, en 20 niños de 6 meses a 16 años que llegaron a urgencias pediátricas con convulsiones motoras generalizadas de 10 a 25 min de duración. Tras la administración del midazolam se les cogió una vía para administrar diazepam intravenoso si no había respuesta en 10 min. El control de las crisis se consiguió en 19 de los 20 pacientes (95%) en 2,5-5 min, sin recidivas en los siguientes 60 min.

Fisgin y cols.<sup>(50)</sup>, en un estudio abierto, administraron midazolam intranasal en medio hospitalario a 16 niños de 2 meses a 14 años con crisis agudas, incluyendo 2 con convulsiones febriles, 12 con convulsiones tónico-clónicas generalizadas y 4 con crisis parciales simples, con una duración de 10 min en 10 casos, de 10 a 30 min en 4 y más de 30 min en 2. La dosis de 0,2 mg/kg se administró en 30 seg, a partir de la solución intravenosa de 5 mg/ml, controlando la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y saturación de oxígeno a los 0, 5 y 10 min de la administración. Las convulsiones cesaron en 13 de los 16 niños (81%) en 3 casos en 1 min, en 7 entre 1 y 2 min y en 3 en 2 a 5 min. En los 3 pacientes sin respuesta se utilizaron otros tratamientos. En un niño tratado con fenobarbital se obser-

vó una disminución de la frecuencia respiratoria de 40 a 26/min; en otro aumentó la frecuencia respiratoria de 32 a 62/min y la cardiaca de 126 a 166/min, sin alteración de la saturación de oxígeno y con recuperación a los 5 min.

Scheepers y cols.<sup>(51)</sup>, en un estudio abierto, administraron midazolam intranasal en 84 episodios de 22 pacientes, de 12 a 72 años, con epilepsia severa (1 a 250 crisis al mes), institucionalizados en un centro de epilepsia, que necesitaban tratamiento de rescate por crisis prolongadas (n = 9), repetidas (n = 6) o con cianosis (n = 4), así como a algunos pacientes con agresividad o agitación posictal (n = 3). Las crisis prolongadas, repetidas o con cianosis supusieron 58 de los 84 episodios. Los pacientes habían respondido previamente a medicación de rescate, principalmente diazepam rectal. El midazolam intranasal se administró a razón de 5 mg (1 ml de la solución para administración intravenosa de 5 mg/ml) si el paciente pesaba menos de 50 kg y de 10 mg (2 ml) si pesaba más de 50 kg. Inicialmente se administró con una jeringuilla y un tubo nasogástrico neonatal o el tubo de plástico de una mariposa sin la aguja, pero posteriormente se utilizó una pipeta Pasteur de plástico de 1 ml. En los pacientes con un movimiento excesivo de la cabeza se administró el midazolam por vía bucal. Cuando no hubo respuesta en 10 min se recurrió a la medicación de rescate que había recibido habitualmente el paciente. Las constantes vitales se controlaron durante 30 min después de la administración. El midazolam fue eficaz en 79 de los 84 episodios (94%). De los 5 fracasos, tres se atribuyeron a una mala administración intranasal del midazolam (y de hecho dos respondieron a posteriores administraciones de midazolam intranasal). En los otros dos se administró el midazolam bucal por movimiento excesivo de la cabeza y en los dos fracasó el tratamiento. No se observaron efectos secundarios relevantes, tales como alteraciones de la presión arterial, o del pulso, ni disnea o disminución de la frecuencia respiratoria. En los pacientes en los que el midazolam fue eficaz se continuó prescribiéndolo como primera opción de rescate, siendo administrado sin complicaciones por los padres y personal no sanitario.

Lahat y cols.<sup>(52)</sup> realizaron el primer ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad del midazolam intranasal (0,2 mg/kg) con el del diazepam intravenoso (0,3 mg/kg) en el tratamiento de convulsiones febriles prolongadas (más de 10 min) en 47 niños de 6 meses a 5



años en urgencias pediátricas de un hospital general. El midazolam se administró gota a gota con una jeringuilla sin aguja, la mitad de la dosis en cada orificio nasal. A continuación se les cogió una vía para administrar diazepam intravenoso en los pacientes que no respondieran al midazolam en 10 min. Durante la crisis, y hasta 60 min después, se les controló la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, la presión arterial y la oximetría. El midazolam fue eficaz en 23 de 26 convulsiones (88%) en 21 niños y el diazepam en 24 de 26 convulsiones (92%) en 23 niños, no siendo significativa esta diferencia. Los tres niños en los que fracasó el midazolam tenían infecciones del tracto respiratorio alto. El tiempo desde la llegada del niño a Urgencias hasta el comienzo del tratamiento y hasta la supresión de la crisis fue más corto con el midazolam intranasal (3,5 y 6,1 min, respectivamente) que con el diazepam intravenoso (5,5 y 8,0 min), a pesar de que 10 de los 26 niños tratados con midazolam tenían infecciones del tracto respiratorio alto. Ninguno de los niños tuvo alteraciones cardiorrespiratorias ni otros efectos secundarios. Los resultados de este estudio no se pueden extrapolar al medio extrahospitalario [80], ni a adultos.

Fisgin y cols.<sup>(53)</sup> realizaron otro ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad del midazolam intranasal con el diazepam rectal en el tratamiento de convulsiones agudas en 45 niños de 1 mes a 13 años en urgencias de un hospital pediátrico. A todos los niños se les administró oxígeno, se les monitorizó el ECG y la saturación de oxígeno y se les cogió una vía intravenosa. Se administraron 0,3 mg/kg de diazepam rectal los días pares y 0,2 mg/kg de midazolam intranasal los días impares mediante un inyector en 30 seg. A los 5 y 10 min de la administración se controlaron la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la presión arterial. Cuando las crisis no cedieron en 10 min se administró el midazolam intranasal en el grupo del diazepam rectal y el diazepam rectal en el grupo del midazolam intranasal y se controlaron de nuevo las constantes vitales a los 5 y 10 min. Cuando las crisis no cedieron, se les administraron 0,15 mg/kg de midazolam intravenoso. Se vigiló a los pacientes durante 1 hora. El midazolam fue eficaz en 20 de los 23 episodios (87%) y el diazepam rectal, en 13 de 22 pacientes (59%), siendo significativamente mayor la eficacia del midazolam ( $p < 0,05$ ). En el grupo del midazolam la respuesta se observó en cinco

casos en 1 min, en nueve en 1-2 min, en cinco en 2-5 min y en uno en 5-10 min. En el grupo del diazepam la respuesta se observó en un caso en 1 min, en cuatro en 1-2 min, en siete en 2-5 min y en uno en 5-10 min. Cinco de los 9 niños que no respondieron al diazepam rectal respondieron al midazolam intranasal y 2 de los niños que no respondieron al midazolam intranasal respondieron al diazepam rectal. No se observó ninguna reacción adversa relevante, pero un niño tratado con midazolam presentó taquipnea a los 5 min y otro, taquicardia a los 10 min. Los resultados de este estudio no se pueden extrapolar al medio extrahospitalario ni a adultos.

#### *Eficacia del midazolam bucal en las convulsiones agudas*

La administración intranasal puede tener dificultades cuando hay movimientos intensos de la cabeza y puede ser ineficaz cuando hay secreciones nasales abundantes<sup>(48,51)</sup>. La absorción a través de la mucosa bucal mediante la administración sublingual o bucal es rápida, ya que la mucosa bucal está ricamente irrigada y evita el primer paso hepático<sup>(54,55)</sup>. La biodisponibilidad del midazolam por vía bucal puede llegar a ser del 75%<sup>(42)</sup> pero, al igual que por la vía intranasal, es posible que parte del volumen administrado se degluta antes de absorberse. Se ha sugerido que el midazolam bucal podría ser preferible al midazolam intranasal porque: a) en un paciente con convulsiones es más fácil de administrar entre los dientes y la mejilla que en los orificios nasales; b) permite administrarlo de golpe en lugar de poco a poco; c) permite administrar más volumen, lo que puede ser necesario en adultos y d) hay menos riesgo de que sea expulsada parte de la medicación con la respiración<sup>(56)</sup>. En un estudio se alcanzó un pico sérico máximo de midazolam de 56 ng/ml a los 30 min de la administración bucal de 5 mg, con una biodisponibilidad del 75%<sup>(42)</sup>. En otro estudio, se alcanzó un pico máximo de 33 ng/ml a los 48 min de la administración de 10 mg sublinguales<sup>(57)</sup>. En la revisión de la bibliografía hemos encontrado los siguientes estudios:

Scott y cols.<sup>(58)</sup> describen, en una carta al editor, 22 episodios de agravamiento de crisis (3 tónico-clónicas, 5 tónicas, 3 mioclónicas, 5 ausencias y 6 motoras menores) que requerían tratamiento agudo en 13 niños con epilepsia resistente al tratamiento y discapacidad intelectual institucionalizados en un centro de epilepsia, que fueron tratados con midazolam sublingual, a una dosis de 0,5 mg/kg (máximo,

10 mg) de una solución intravenosa de 5 mg/L, inyectado con una jeringuilla sin aguja en la mucosa bucal. Se controló el EEG, el ECG y la respiración. Se yugularon 20 de los 22 episodios (91%), en 18 casos antes de los 10 min. En 14 de 19 episodios se observó mejoría del EEG, pero hubo 4 niños en los que se observó mejoría clínica sin mejoría EEG. No se apreciaron alteraciones cardiorrespiratorias.

Chattopadhyay y cols.<sup>(59)</sup>, en una carta al editor, describen los resultados de un análisis retrospectivo de la administración de midazolam bucal en 78 convulsiones prolongadas o repetidas en 10 niños de 1 a 17 años a los que se administró ambulatoriamente midazolam bucal, a una dosis de 5 a 10 mg, 1 a 2 ml de una solución para uso intravenoso de 5 mg/ml, al menos en una ocasión (rango de 1 a 13 ocasiones por niño). El midazolam se administró a los 2-60 min del comienzo de la convulsión por sus padres o cuidadores y fue eficaz en 68 de los 78 episodios (87%), en 61 en 2-10 min y en 7 en 10-20 min (media, 6 min). Nueve de los 10 padres consideraron que el midazolam bucal era eficaz; los 10 consideraron que era fácil de administrar, pero 7 tuvieron dificultad en manipular las ampollas y cargar el volumen preciso. Se observó depresión de los movimientos respiratorios en 7 de los 78 episodios, pero no hubo ninguna reacción adversa relevante. Todos los padres habían administrado previamente diazepam rectal y 7 habían tenido dificultad con esa administración, al menos en una ocasión.

Scott y cols.<sup>(60)</sup> realizaron el primer ensayo clínico aleatorizado en el que compararon la eficacia y la seguridad del midazolam bucal con el diazepam rectal para el tratamiento de convulsiones prolongadas en niños y adolescentes institucionalizados en un centro especial. Se seleccionaron para el estudio a 42 pacientes de 5 a 19 años con epilepsia severa que habían necesitado previamente diazepam rectal. De ellos, llegó a utilizarse el midazolam intranasal en 40 episodios (24 de ellos con convulsiones tónico-clónicas generalizadas) en 14 niños y el diazepam en 39 episodios (22 de ellos con convulsiones tónico-clónicas generalizadas) en 14 niños que presentaron convulsiones de más de 5 min de duración. El midazolam se administró por personal sanitario a una dosis de 10 mg mediante una jeringuilla cargada con 2 ml de una solución para uso intravenoso de 5 mg/ml con la que, tras apartar los labios, se fue instilando el midazolam por toda la mucosa bucal. Si los dientes estaban cerrados no se intentó abrir la boca y se instiló entre los

dientes y la mejilla. El diazepam rectal se administró a una dosis de 10 mg mediante un preparado rectal comercial. Se monitorizaron la presión arterial y la saturación de oxígeno durante 30 min. Cuando las crisis no cedieron en 10 min se recurrió a otros tratamientos. El midazolam yuguló las crisis en 30 de los 40 episodios (75%) y el diazepam, en 23 de 39 (59%). Esta diferencia no fue significativa, como tampoco lo fue el tiempo desde la administración hasta la supresión de la crisis con ambos tratamientos (6 y 8 min, respectivamente). En 9 niños que recibieron al azar midazolam intranasal y diazepam rectal para diferentes episodios no hubo diferencias ni en la eficacia ni en el tiempo hasta la supresión de las crisis. En un paciente que fue tratado 24 veces se vio respuesta en 8 de 12 episodios con midazolam y en 4 de 12 episodios con diazepam, sin diferencia en el tiempo de respuesta. En otro paciente que fue tratado 15 veces se vio respuesta en 6 de 8 episodios con midazolam y en 6 de 7 episodios con diazepam, sin diferencia en el tiempo de respuesta. No se observaron efectos cardiorrespiratorios relevantes en ninguno de los dos grupos. La administración del midazolam bucal se consideró aceptable por todos los que la administraron. Los resultados de este estudio no pueden extrapolarse a niños pequeños, ni a pacientes con nuevo diagnóstico de epilepsia, ni a pacientes con estado epiléptico, ni cuando se utilice una dosis por kilo en lugar de una dosis fija<sup>(61)</sup>.

#### *Ventajas de la administración intranasal o bucal de midazolam*

El midazolam intranasal y bucal parecen, al menos, tan eficaces y seguros como el diazepam intravenoso o rectal<sup>(52,53,60)</sup>. La recuperación poscrítica parece más rápida que con el diazepam rectal y se puede utilizar para tratar episodios de agresividad y agitación posictal, lo que puede mejorar la calidad de vida del paciente<sup>(48,51)</sup>.

No tiene las connotaciones personales y sociales de la administración rectal, lo que permite su aplicación por padres y cuidadores en casa y en lugares públicos. Esto puede acortar el tiempo de comienzo del tratamiento, mejorar la respuesta y reducir la morbilidad y mortalidad. El midazolam intranasal y bucal son más fáciles de utilizar que el diazepam rectal por personal no sanitario y en medio ambulatorio, especialmente en adolescentes y adultos<sup>(51, 62)</sup>. La administración intranasal y sublingual podrían utilizarse por el propio paciente cuando tiene crisis parciales

simples y está consciente o bien, profilácticamente, al comenzar a apreciar el aura<sup>(62)</sup>.

#### *Seguridad y problemas de administración*

Los casos graves, e incluso mortales, de problemas cardiorrespiratorios descritos con el midazolam como sedante en poblaciones especiales, como adultos mayores de 60 años, y en asociación con otros fármacos como los opioides, han hecho que la ficha técnica del midazolam sea muy estricta en la dosificación y en las precauciones que se deben tener, así como que haya que contemplar con precaución el uso del midazolam en indicaciones y/o por vías que no hayan sido suficientemente investigadas. Además, la seguridad debe ser tan importante o más que la eficacia en una modalidad de tratamiento que pretenda aplicarse en medio ambulatorio y por personal no sanitario<sup>(63)</sup>. Por ello, se requieren ensayos bien diseñados y suficientemente amplios que demuestren la eficacia y seguridad del midazolam intranasal o bucal en el medio extrahospitalario y aplicado por personal no sanitario, antes de que pueda popularizarse la utilización de esta benzodiazepina para esta indicación y por estas vías. No obstante, los datos disponibles sobre el uso del midazolam en epilepsia indican que, en el pequeño número de pacientes tratados, no se han observado reacciones adversas cardiorrespiratorias graves.

El midazolam intravenoso e intramuscular no se han asociado con alteraciones cardiorrespiratorias graves y, aunque se han descrito hipertensión, bradicardia e hipoxia en adultos y en niños, han sido leves y transitorias y ningún paciente ha tenido que ser intubado o ventilado mecánicamente<sup>(64)</sup>.

En los estudios sobre el uso del midazolam intranasal y bucal para el tratamiento de las convulsiones agudas comentados anteriormente, tampoco se han observado reacciones adversas cardiorrespiratorias graves, pero debe tenerse en cuenta que el número de pacientes incluidos es todavía pequeño y que la mayor parte han sido tratados en medio hospitalario, por personal sanitario, con supervisión médica y con control de las constantes vitales. Por otra parte, tampoco se ha descrito en dichos estudios depresión respiratoria con el diazepam intravenoso ni con el rectal, a pesar de que se ha estimado que pueden producirla hasta en el 10% de los pacientes<sup>(65)</sup>. Además, los datos de seguridad de estos estudios no pueden extrapolarse a medio ambulatorio, con administración por personal no sanitario y sin supervisión

médica. También es importante valorar dicha seguridad en el caso de que se utilicen dosis elevadas, se acelere la absorción, se administren dosis repetidas, se utilice en pacientes mayores de 60 años o en pacientes que estaban siendo tratados con otros depresores del SNC como el fenobarbital, la primidona u otras benzodiazepinas.

La corta acción del midazolam, que es una ventaja en la recuperación poscrítica<sup>(48,62)</sup>, puede ser excesivamente corta en algunos estados de mal epiléptico o de convulsiones repetidas<sup>(62)</sup>, aunque en pacientes con crisis repetidas parece haber sido eficaz<sup>(51)</sup>.

La administración intranasal puede ser difícil en pacientes con movimientos de cabeza y con abundantes secreciones nasales<sup>(60)</sup>. De hecho, se ha sugerido que, en niños con convulsiones febriles, es preferible administrar midazolam nasal si hay diarrea y diazepam rectal si hay obstrucción nasal o rinitis<sup>(62)</sup>. No obstante, el midazolam fue igual o más rápido que el diazepam intravenoso para yugular convulsiones febriles en niños con infecciones del tracto respiratorio<sup>(52)</sup>. De hecho, aunque las secreciones pueden dificultar la absorción por dilución con las secreciones nasales, también es posible que las infecciones respiratorias aumenten la absorción del midazolam al aumentar el flujo sanguíneo en las fosas nasales, por lo que se necesitan estudios específicos en estas condiciones<sup>(66)</sup>. Por otra parte, no puede administrarse el midazolam sublingual en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, ya que una regla general es no forzar la apertura de la boca<sup>(49)</sup>. En estos casos puede administrarse por vía bucal<sup>(60)</sup>.

La administración intranasal de midazolam para sedación en pacientes conscientes produce molestias atribuidas al pH ácido de la solución intravenosa, que les hacen preferir la administración sublingual<sup>(43)</sup>. Los estornudos y la tos son más frecuentes con dosis intranasales por encima de 0,2 mg/kg. Los pacientes con crisis prolongadas suelen estar inconscientes, pero este efecto irritante puede ser un inconveniente en los pacientes que estén conscientes y los efectos locales pueden ser más acusados tras la administración prolongada<sup>(48)</sup>. Parte de la sensación molesta se debe a la mera administración intranasal de líquido y puede reducirse acostumbrando al paciente a dicha administración con salino<sup>(51)</sup>.

En la administración bucal, cuando se hace de golpe, puede haber cierto riesgo de aspiración<sup>(61)</sup>, aunque con el

**TABLA III.** ESTUDIOS ALEATORIZADOS COMPARATIVOS DE MIDAZOLAM INTRANASAL O BUCAL CON DIAZEPAM RECTAL O INTRAVENOSO EN EL TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES AGUDAS

Estudio	n	Edad	Tipo de convulsión	Medio	Midazolam			Diazepam		
					Tratamiento	Eficacia	Período de latencia	Tratamiento	Eficacia	Período de latencia
<b>Midazolam bucal</b>										
Scott et al. <sup>(60)</sup>	42	5-19 a	Convulsiones agudas	Centro especializado con supervisión médica	5 mg (< 50 kg) ó 10 mg (> 50 kg)	30 de 40 (75%)	Media 6 min	10 mg rectal	23 de 39 (59%)	Media 8 min
<b>Midazolam intranasal</b>										
Lahat et al. <sup>(52)</sup>	47	6 m-5 a	Convulsiones febriles	Urgencias hospitalarias	0,2 mg/kg	23 de 26 (88%)	Media 6,1 min	0,3 mg/kg iv	24 de 26 (92%)	Media 8,0 min
Fisgin et al. <sup>(53)</sup>	45	1 m-13 a	Convulsiones agudas	Urgencias hospitalarias	0,2 mg/kg	20 de 22 (87%)	Mediana 1-2 min	0,3 mg/kg rectal	13 de 22 (59%)	Mediana 2-5 min

pequeño volumen utilizado no se ha observado esta complicación<sup>(60)</sup>. Otro problema de la administración bucal en el paciente consciente es el sabor amargo del midazolam, que suele requerir su enmascaramiento. Los padres y cuidadores pueden tener cierta dificultad en romper las ampollas y en cargar el volumen preciso<sup>(59)</sup>, por lo que es conveniente enseñar al personal no sanitario a realizar correctamente esta técnica<sup>(48)</sup>. En el caso de utilizarlo en medio ambulatorio y tener precargada la dosis en función del peso en una jeringuilla, debe tenerse en cuenta la estabilidad del fármaco<sup>(67)</sup> y renovarlo al menos cada mes si no se ha utilizado<sup>(62)</sup>.

En la revisión de la bibliografía hemos encontrado tres ensayos aleatorizados (Tabla III). En el primero se comparó el midazolam bucal con el diazepam rectal en pacientes de 5 a 19 años institucionalizados con administración por personal sanitario, concluyendo que no había diferencias en la eficacia, rapidez de acción y seguridad<sup>(60)</sup>. En el segundo se comparó el midazolam intranasal con el diazepam intravenoso en el tratamiento de convulsiones febriles prolongadas en niños y en medio hospitalario, concluyendo que no había diferencias en la eficacia, rapidez de acción y seguridad<sup>(52)</sup>. El tercero comparó el midazolam intranasal con el diazepam rectal en el tratamiento de convulsiones agudas en niños en medio hospitalario, encontrando que el midazolam intranasal era más eficaz que el diazepam rectal, con similar rapidez de acción y análoga seguridad<sup>(53)</sup>.

Estos estudios sugieren que el midazolam transmucosal, intranasal o bucal, puede ser al menos igual de eficaz e igual de rápido y seguro que otras medidas estándar como el diazepam intravenoso o rectal para el tratamiento precoz de convulsiones o salvas de convulsiones sin recuperación de la conciencia que duren más de 5 min. Sin embargo, no hemos encontrado ningún estudio aleatorizado y controlado del midazolam bucal en niños pequeños ni del midazolam intranasal en adultos, y tampoco hay ningún estudio aleatorizado y controlado en el medio ambulatorio y con administración por personal no sanitario, que puede ser una de las indicaciones más relevantes de la administración transmucosal del midazolam. Tampoco hay estudios aleatorizados y controlados de la eficacia del midazolam transmucosal en el estado epiléptico. Otros estudios revisados sugieren que el midazolam transmucosal puede aportar una recuperación posictal más rápida que con diazepam y que podría autoadministrarse por el paciente de forma profiláctica o para el tratamiento de crisis parciales simples.

Así pues, cabe concluir que el midazolam intranasal puede llegar a ser una forma atractiva de administrar medicación de rescate en el tratamiento de convulsiones agudas prolongadas y repetidas, ya que no requiere dispo-

Así pues, cabe concluir que el midazolam intranasal puede llegar a ser una forma atractiva de administrar medicación de rescate en el tratamiento de convulsiones agudas prolongadas y repetidas, ya que no requiere dispo-

ner de una vía intravenosa y es personal y socialmente más aceptable que la administración rectal del diazepam. Esto puede facilitar su rápida administración por personal no sanitario y en lugares públicos, lo que puede repercutir en una mayor respuesta y en una menor morbilidad y mortalidad. No obstante, no deben extrapolarse los resultados de eficacia, y especialmente los de seguridad, obtenidos en medio hospitalario, por personal sanitario y con control médico, al medio ambulatorio, con personal no sanitario y sin control médico<sup>(68)</sup>. Se necesita todavía realizar ensayos clínicos que demuestren la eficacia y la seguridad de esta forma de administración, para que pueda utilizarse más ampliamente.

De momento, la administración intranasal o bucal puede ser una medida terapéutica utilizable como uso pasivo, para situaciones difíciles de solucionar con los fármacos convencionales, como algunas de las señaladas en los artículos que se han comentado. El uso de la solución parenteral de 5 mg/ml para la administración intranasal es irritante debido a su pH ácido e implica la administración de un volumen relativamente grande (que en adultos puede ser de 1-3 ml) lo que, además de ser un inconveniente en un paciente con convulsiones, puede deglutirse, disminuyendo la eficacia. Por ello, la popularización del midazolam intranasal, especialmente en adolescentes y adultos, requiere mejorar su administración mediante el uso de aerosoles que utilicen soluciones más concentradas y con un pH menos ácido.

Por último, el uso de midazolam intranasal o bucal en régimen ambulatorio y por personal no sanitario requiere extremar los aspectos de seguridad, por lo que es importante definir la dosis que se debe administrar y concretar si, además, se debe administrar una dosis por kilo (más difícil de calcular y dosificar) o puede utilizarse una dosis fija por grupos de edad y/o peso (como sugieren algunos de los estudios comentados) que pueda agilizar la administración.

#### ACTUACIÓN ANTE UN NIÑO CON UNA CONVULSIÓN AGUDA

Con toda la información expuesta anteriormente es posible diseñar la pauta de actuación ante un niño que padece una convulsión aguda.

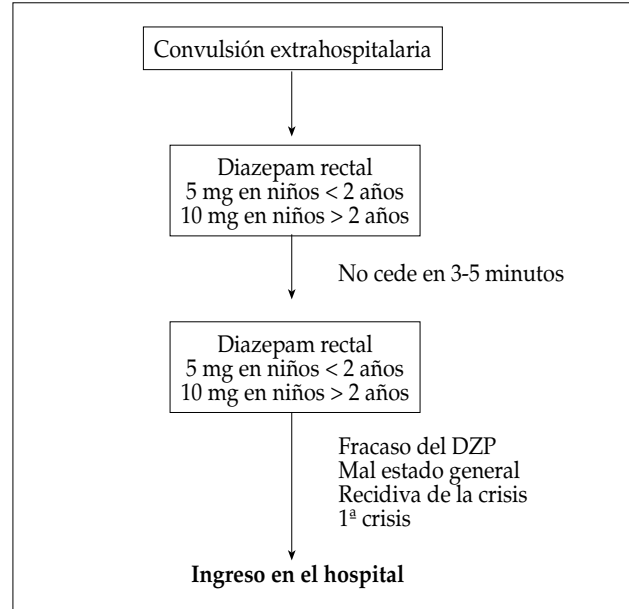


Figura 1. Tratamiento escalonado de la convulsión en un medio extrahospitalario.

#### ¿Se trata, realmente, de una crisis convulsiva?

Ésa debe ser la primera cuestión, especialmente cuando ya ha cesado la presunta crisis convulsiva. Porque hay numerosos cuadros clínicos que pueden confundirse con las crisis convulsivas, como los síncofes vasovagales, los síncofes febriles, los espasmos del sollozo cianóticos o pálidos, las crisis de hiperventilación psicógena, las pseudocrisis o crisis histéricas, las discinesias paroxísticas y algunos trastornos del sueño.

#### Tratamiento inmediato con un fármaco anticonvulsivante

Si la convulsión ocurre en medio extrahospitalario se administra diazepam rectal y si, después de 2 ó 3 minutos persiste la convulsión, se repite la misma dosis de diazepam rectal (Fig. 1).

Si la convulsión ocurre en el hospital, puede optarse por diazepam rectal o por midazolam nasal o sublingual. Si no cede la crisis convulsiva se repite la misma dosis del mismo fármaco. Si persiste la convulsión, se administra valproato intravenoso y, si tampoco cede la crisis, se suministra fenitoína intravenosa (Fig. 2).

## Anamnesis

Mientras se trata la convulsión, otra persona deberá realizar una historia clínica rápida de urgencia a los familiares para intentar conocer la causa de la misma. Las preguntas más importantes son:

### 1. ¿Tiene fiebre?

Las convulsiones febriles ocurren en el 3-4% de niños de 6 meses a 5 años de edad, más frecuentemente entre los 12 y los 18 meses de edad, habitualmente de tipo tónico-clónico, clónico o tónico, de modo que pueden diferenciarse fácilmente con las crisis de hipotonía muscular características de los síncope febriles.

Si el estado general es malo, cede difícilmente la convulsión, o hay signos meníngeos, debe sospecharse una infección intracraneal –meningitis, encefalitis, absceso cerebral.

### 2. ¿Es la primera convulsión?

La causa más frecuente en los niños con antecedentes de crisis afebriles es la epilepsia y, en ellos, la existencia de niveles plasmáticos subterapéuticos del fármaco que toma o que debería tomar regularmente.

### 3. ¿Ha podido haber algún factor desencadenante de la crisis que no sea la fiebre?

En neonatos o lactantes puede haber habido patología perinatal, alteraciones metabólicas como hipoglucemia o hipocalcemia. En cualquier edad puede haber traumatismos craneoencefálicos, ingestión de tóxicos o hipertensión intracraneal.

## Exploración clínica

### Valoración del estado general

Los dos cuadros más graves que deben valorarse son: sepsis (mala perfusión periférica, hipotensión, fiebre, petequias) e hipertensión intracraneal (bradicardia, hipertensión, alteración del patrón respiratorio, vómitos).

### Exploración general

En cuanto sea posible, y por ello la importancia de la utilización de fármacos anticonvulsivantes que no depriman el sensorio durante mucho tiempo. Se realizará una exploración sistematizada buscando signos de infección focal, deshidratación, lesiones cutáneas (vitiligo, manchas de color café con leche, angiomas faciales, etc.). Perímetro cefálico

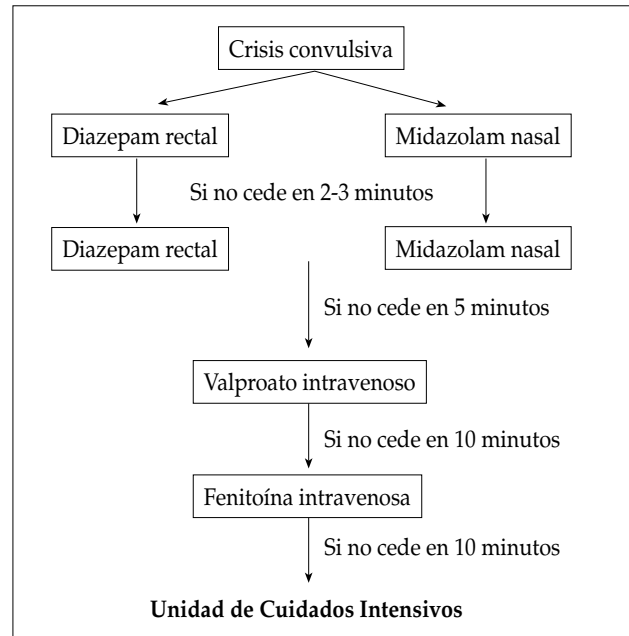


Figura 2. Tratamiento escalonado de la convulsión en el Hospital.

comparado con la talla para valorar microcefalia (infecciones intrauterinas, atrofia cerebral) o macrocefalia (hidrocefalia, hematoma subdural).

### Exploración neurológica

Es la más importante y exhaustiva, con especial énfasis en signos meníngeos o de focalidad neurológica, así como en el estado de la conciencia. De ahí, una vez más, la importancia de no emplear fármacos que afecten el sensorio y dificulten la valoración adecuada del niño. La exploración del fondo de ojo debe formar parte de los aprendizajes obligatorios de cualquier pediatra, al menos la diferenciación entre la normalidad o anormalidad de las papilas ópticas para descartar o confirmar la hipertensión intracraneal.

## INGRESO HOSPITALARIO DEL NIÑO TRAS LA CONVULSIÓN

Pueden ocurrir varias situaciones:

1. El niño padece la crisis convulsiva en casa y es llevado por los padres al servicio de urgencias del hospital. Luego ya está en el hospital.

2. El niño es llevado al centro de salud, adonde llega post-crítico o en donde se le trata la convulsión. Debería ser remitido a continuación al hospital si:
  - Es la primera convulsión febril y ha sido prolongada, focal o recidivante dentro del mismo proceso infeccioso, o el niño tiene mal estado general
  - Es la primera convulsión afebril
  - No es la primera convulsión febril, pero fracasa el tratamiento en el centro de salud o requiere de más de una dosis, o el niño tiene mal estado general
  - Es un epiléptico conocido, pero fracasa el tratamiento en el centro de salud o requiere de más de dos dosis, o tiene mal estado general
3. El niño tiene una convulsión en casa o en otro lugar, que cesa espontáneamente. Si acude al hospital ya está allí; si acude en ese momento o al día siguiente al centro de salud, actuar como en el apartado anterior.

#### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN EL HOSPITAL

Deben individualizarse en función de la sospecha o certeza diagnóstica, por ejemplo:

1. *Niño con convulsión febril*: sólo se realizan pruebas con las que se pueda delimitar el origen de la fiebre, de modo que no se hace nada complementario si la exploración clínica es suficientemente informativa.
2. *Sospecha de meningoencefalitis*: punción lumbar (tras descartar hipertensión intracraneal en la exploración del fondo de ojo)
3. *Niño con epilepsia conocida*: nivel plasmático de los fármacos; si no es urgente, efectuar la extracción de sangre en el mínimo, que suele ser a los 12 horas de la toma de medicación, puesto que en otros horarios puede haber dificultades para la valoración del resultado.
4. *Radiografía de cráneo* no tiene ningún valor, si siquiera en los traumatismos craneoencefálicos.
5. *Electroencefalograma*: raramente es un elemento de ayuda diagnóstica en las primeras horas. Nunca está indicado en niños con convulsión febril, pero está indicado de forma diferida en todos los niños que padecen la primera crisis afebril.
6. *Estudios neurorradiológicos*: la TAC craneal y, por su evidente mayor información, la RM cerebral, serán indica-

dos por el neuropediatra o por un pediatra muy experto, en ausencia del anterior.

7. *Estudios metabólicos* –glucosa, urea, creatinina, calcio, magnesio, potasio, sodio, gasometría, ácido láctico, amoníaco, etc.– se determinarán especialmente en lactantes o neonatos, y muy especialmente en niños con evolución tórpida o degenerativa, en los cuales deberán concretarse estudios metabólicos mucho más amplios.
8. *Tóxicos* en sangre y/u orina si se sospecha intoxicación o si no hay datos que orienten a ningún diagnóstico concreto.

#### INFORMACIÓN A LOS FAMILIARES

En todos los casos, los familiares deben recibir información por parte del pediatra, información que debe ser adecuada, exhaustiva, oportuna y tranquilizadora, sin incluir factores que condicionen la ansiedad familiar, actuando de verdadero soporte de la familia y de valioso intermediario entre la familia y el neuropediatra, en su caso.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. De Lorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, Ko D. Status epilepticus in children, adults, and the elderly. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl. 4): S15-S25.
2. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Álvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989; 83: 323-31.
3. Maytal J, Shinnar S. Febrile status epilepticus. *Pediatrics* 1990; 86: 611-6.
4. Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, O'Dell C, Driscoll SM, Maytal J, et al. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42: 47-53.
5. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001; 42: 1461-7.
6. Herranz JL, Argumosa A. Convulsiones agudas. *Bol Pediatr* 2000; 40: 72-8.
7. Herranz JL, Argumosa A. Características de los fármacos utilizados en el tratamiento de las convulsiones agudas y de los estados convulsivos. *Rev Neurol* 2000; 31: 757-62.
8. Herranz JL, Argumosa A. Status epiléptico en los niños. Rasgos diferenciales y actuación. En: Cruz Campos GA, Vadillo Olmo FJ, eds. Status epiléptico. Una novedad permanente. Barcelona: Ediciones Mayo; 2003. p. 131-43.

9. Arteaga R, Herranz JL, Armijo JA. Normas básicas para la utilización de la fenitoína por vía intravenosa. *Neurología* 1993; 8: 184-7.
10. Adín J, Arteaga R, Herranz JL, Armijo JA. Utilización del valproato por vía intravenosa. *Rev Neurol* 1999; 29: 744-53.
11. Armijo JA, Herranz JL, Pena-Pardo MA, Adín J. Midazolam intranasal y bucal en el tratamiento de las convulsiones agudas. *Rev Neurol* 2004; 38: 458-68.
12. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 24: 519-43.
13. Nordt SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emergency Med* 1997; 15: 357-65.
14. Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1998; 1: 37-47.
15. Crevoisier C, Ziegler W, Eckert M, Heizmann P. Relationship between plasma concentration and effect of midazolam after oral and intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16 (s 1): 51-61.
16. Persson M, Nilsson A, Hartving P. Relation of sedation and amnesia to plasma concentrations of midazolam in surgical patients. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 324-31.
17. Coughlin MW, Panuska HJ. Direct comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation in outpatient oral surgery. *Anesth Prog* 1989; 36: 150-68.
18. Wyant M, Diamond BI, O'Neal E, Sloan A, Borison RL. The use of midazolam in acutely agitated psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 126-9.
19. Cole SG, Brozinsky S, Isenberg JL. Midazolam, a new more potent benzodiazepine, compared with diazepam: a randomized, double-blind study of preendoscopic sedatives. *Gastrointest Endos* 1983; 3: 219-22.
20. Zandsberg S, Rosenblum M. Nonconventional drug administration in anaesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 1994; 12: 17-38.
21. Streisand JB, Stanley TH. Newer drug delivery systems. *Curr Anaesth Crit Care* 1995; 6: 113-20.
22. Rey E, Delaunay L, Pons G, Murat I, Richard MO, Saint-Maurice C, et al. Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 355-7.
23. Walberg EJ, Wills RJ, Eckhart J. Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology* 1991; 74: 232-5.
24. Malinovsky JM, Lejus C, Servin F, Lepage JY, Le Normand Y, Testa S, et al. Plasma concentrations of midazolam after i.v., nasal or rectal administration in children. *Brit J Anaesth* 1993; 70: 617-20.
25. Rey E, Treluyer JM, Pons G. Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures. Focus on delivery routes. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 409-24.
26. Bjorkman S, Rigerman G, Idvall J. Pharmacokinetics of midazolam given as an intranasal spray to adult surgical patients. *Br J Anaesth* 1997; 79: 575-80.
27. Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 653-61.
28. Heizmann P, Eckert M, Ziegler W. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16 (s 1): 43-9.
29. Burstein AH, Modica R, Haston M, Forrest A, Gengo F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam after intranasal administration. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 711-8.
30. Henry RJ, Ruano N, Casto D, Wolf RH. A pharmacokinetic study of midazolam in dogs: nasal drop vs. atomizer administration. *Pediatr Dent* 1998; 20: 321-6.
31. Wilton NCT, Leigh J, Rosen DR, Pandit UA. Preanaesthetic sedation of pre-school children using intranasal midazolam. *Anesthesiology* 1988; 69: 972-5.
32. Latson LA, Cheatham JP, Kugler JD, Danford DA, Hofschire PJ, Hotns J. Midazolam nose drops for outpatients echocardiography sedation in infants. *Am Heart J* 1991; 121: 209-10.
33. Kaufman E, Davidson E, Sheinkman Z, Magora F. Comparison between intranasal and intravenous midazolam sedation (with or without patient control) in a dental phobia clinic. *J Oral Maxil Surg* 1994; 52: 840-3.
34. Harcke HT, Grissom LE, Meister MA. Sedation in paediatric imaging using intranasal midazolam. *Pediatr Radiol* 1995; 84: 1429-31.
35. Hogberg L, Nordvall M, Tjellstrom B, Stenhammar L. Intranasal versus intravenous administration of midazolam to children undergoing small bowel biopsy. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1429-31.
36. Malinovsky JM, Populaire C, Cotizan A, Lepage JY, Lejus C, Pinoud M. Premedication with midazolam in children. Effect of intranasal, rectal and oral routes on plasma midazolam concentrations. *Anaesthesia* 1995; 50: 351-4.
37. Lejus C, Renaudin M, Testa S, Malinovsky JM, Vigier T, Souron R. Midazolam for premedication in children: nasal vs. rectal administration. *Eur J Anaesth* 1997; 14: 244-9.
38. Niall CT, Leigh J, Rosen DR, Pandit UA. Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam. *Anesthesiology* 1998; 69: 972-5.
39. Cheng ACK. Intranasal midazolam for rapidly sedating an adult patient. *Anesth Analg* 1993; 76 :904.
40. Fukuta O, Braham RL, Yanase H, Kurosu K. The sedative effects of intranasal midazolam administration in the dental treatment of patients with mental disabilities. Part 2: optimal concentration of intranasal midazolam. *J Clin Pediatr Dent* 1994; 18: 259-65.
41. Bates BA, Schutzman SA, Fleisher GR. A comparison on intranasal sufentanil and midazolam to intramuscular meperidine, pro-



- methazine, and chlorpromazine for conscious sedation in children. *Ann Emerg Med* 1994; 24: 646-51.
42. Schwagmeir R, Alincic S, Striebel HW. Midazolam pharmacokinetics following intravenous and buccal administration. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 203-6.
  43. Karl HW, Rosenberger JL, Larach MG, Ruffle JM. Transmucosal administration of midazolam for premedication of pediatric patients. Comparison of the nasal and sublingual routes. *Anesthesiology* 1993; 78: 885-91.
  44. Lugo RA, Fishbein M, Nahata MC, Lininger B. Complication of intranasal midazolam. *Pediatrics* 1993; 92: 638.
  45. Connors K, Terndrup TE. Nasal versus oral midazolam for sedation of anxious children undergoing laceration repair. *Ann Emerg Med* 1994; 24: 1074-9.
  46. O'Regan ME, Brown JK, Clarke M. Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute childhood seizures? *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 1037-45.
  47. Kendall J, Reynolds M, Goldberg R. Intranasal midazolam in patients with status epilepticus. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 415-7.
  48. Scheepers M, Scheepers B, Clough P. Midazolam via the intranasal route: an effective rescue medication for severe epilepsy in adults with a learning disability. *Seizure* 1998; 7: 509-12.
  49. Lahat E, Goldman M, Barr J, Eshel G, Berkovitch M. Intranasal midazolam for childhood seizures. *Lancet* 1998; 352: 620.
  50. Fisgin T, Güler Y, Tezic T, Zorlu P, Okuyaz C, Akgün D. Nasal midazolam effects on childhood acute seizures. *J Child Neurol* 2000; 15: 833-5.
  51. Scheepers M, Scheepers B, Clarke M, Comish S, Ibitoye M. Is intranasal midazolam an effective rescue medication in adolescents and adults with severe epilepsy? *Seizure* 2000; 9: 417-21.
  52. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *Brit Med J* 2000; 321: 83-6.
  53. Fisgin T, Güler Y, Tezic T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002; 17:123-6.
  54. De Boer A, De Leede L, Breiner D. Drug absorption by sublingual and rectal routes. *Brit J Anaesth* 1995; 56: 69-81.
  55. Zhang H, Zhang J, Streisand JB. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 661-80.
  56. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Intranasal midazolam for treating febrile seizures in children. Buccal midazolam should be preferred to nasal midazolam. *Brit Med J* 2001; 322: 107.
  57. Scott RC, Besag FM, Boyd SG, Berry D, Neville BG. Buccal absorption of midazolam: pharmacokinetics and EEG pharmacodynamics. *Epilepsia* 1998; 39: 290-4.
  58. Scott RC, Neville BGR, Besag FMC, Boyd SG. Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute childhood seizures. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 137-8.
  59. Chattopadhyay A, Morris B, Blackburn L, Wassmer E, Whitehouse W. Buccal midazolam and rectal diazepam for epilepsy. *Lancet* 1999; 353: 1798.
  60. Scott R, Besag F, Neville B. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 623-6.
  61. Holmes GL. Buccal route for benzodiazepines in treatment of seizures? *Lancet* 1999; 353: 608-9.
  62. Jeannot PY, Roulet E, Maeder-Ingvar M, Gehri M, Jutzi A, Deonna T. Home and hospital treatment of acute seizures in children with nasal midazolam. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3: 73-7.
  63. Phillips B, Appleton R. Intranasal midazolam for treating febrile seizures in children. Safety is as important as efficacy. *Brit Med J* 2001; 322: 107-8.
  64. Ghilain S, Van Rijkevorsel-Harmant K, Harmant J, De Barsi TH. Midazolam in the treatment of epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 732.
  65. Norris E, Marzouk O, Nunn A, McIntyre J, Choonara I. Respiratory depression in children receiving diazepam for acute seizures: a prospective study. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 340-3.
  66. Wallace SJ. Nasal benzodiazepines for management of acute childhood seizures? *Lancet* 1997; 349: 222.
  67. Prammar YV, Loucas VA, El-Rachidi A. Stability of midazolam hydrochloride in syringes and i.v. fluids. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 913-5.
  68. Harnden A. Intranasal midazolam for treating febrile seizures in children. Caution is required in applying hospital based evidence to primary care population. *Brit Med J* 2001; 322: 108.